



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :<br><b>A61K 45/06, 31/535, 31/465, 31/42</b>   |  | A1   | (11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/45846</b><br>(43) Date de publication internationale: <b>10 août 2000 (10.08.00)</b> |
| <p>(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR00/00193</b></p> <p>(22) Date de dépôt international: <b>28 janvier 2000 (28.01.00)</b></p> <p>(30) Données relatives à la priorité:<br/><b>99/01144 2 février 1999 (02.02.99) FR</b></p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>):<br/><b>SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</b></p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): <b>CAILLE, Dominique [FR/FR]; 14, Sentier des Essarts, F-92190 Meudon (FR). GEORGE, Pascal [BE/FR]; 19, rue des Quatre Vents, F-78730 Saint-Arnoult-en-Yvelines (FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 201, chemin de la Draille, F-34980 Montferrier-sur-Lez (FR). ROBINEAU, Pascale [FR/FR]; 271 bis, rue de Paris, F-91120 Palaiseau (FR). SCATTON, Bernard [FR/FR]; 8, Impasse du Paradou, F-91120 Villebon sur Yvette (FR). ZIVKOVIC, Branimir [FR/FR]; 6, allée de la Mare l'Oiseau, F-91190 Gif sur Yvette (FR).</b></p> <p>(74) Mandataire: <b>THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</b></p> |  | <p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p> |  |
| <p>(54) Title: <b>PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING NICOTINE OR A LIGAND OF NICOTINE RECEPTORS AND A MONAMINE OXYDASE INHIBITOR AND THEIR USE FOR TREATING TOBACCO WITHDRAWAL SYMPTOMS</b></p> <p>(54) Titre: <b>COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DE LA NICOTINE OU UN LIGAND DES RECEPTEURS NICOTINIQUES ET UN INHIBITEUR DE LA MONAMINE OXYDASE ET LEUR APPLICATION DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE</b></p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns novel pharmaceutical compositions containing nicotine or a ligand of nicotine receptors and a monamine oxidase inhibitor designed for treating tobacco withdrawal symptoms.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Nouvelles compositions pharmaceutiques comprenant de la nicotine ou un ligand des récepteurs nicotiniques ainsi qu'un inhibiteur de la monoamine oxydase, destinées au sevrage tabagique.</p>   |  |  |  |

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |   |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie                   | ES | Espagne                                       | LS | Lesotho                                  | SI | Slovénie              |
| AM | Arménie                   | FI | Finlande                                      | LT | Lituanie                                 | SK | Slovaquie             |
| AT | Autriche                  | FR | France  | LU | Luxembourg                               | SN | Sénégal               |
| AU | Australie                 | GA | Gabon   | LV | Lettorie                                 | SZ | Swaziland             |
| AZ | Azerbaïdjan               | GB | Royaume-Uni                                   | MC | Monaco                                   | TD | Tchad                 |
| BA | Bosnie-Herzégovine        | GE | Géorgie                                       | MD | République de Moldova                    | TG | Togo                  |
| BB | Barbade                   | GH | Ghana   | MG | Madagascar                               | TJ | Tadjikistan           |
| BE | Belgique                  | GN | Guinée  | MK | Ex-République yougoslave<br>de Macédoine | TM | Turkménistan          |
| BF | Burkina Faso              | GR | Grèce   | ML | Mali                                     | TR | Turquie               |
| BG | Bulgarie                  | HU | Hongrie                                       | MN | Mongolie                                 | TT | Trinité-et-Tobago     |
| BJ | Bénin                     | IE | Irlande                                       | MR | Mauritanie                               | UA | Ukraine               |
| BR | Brésil                    | IL | Israël  | MW | Malawi                                   | UG | Ouganda               |
| BY | Bélarus                   | IS | Islande                                       | MX | Mexique                                  | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada                    | IT | Italie  | NE | Niger                                    | UZ | Ouzbékistan           |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon   | NL | Pays-Bas                                 | VN | Viet Nam              |
| CG | Congo                     | KE | Kenya   | NO | Norvège                                  | YU | Yugoslavie            |
| CH | Suisse                    | KG | Kirghizistan                                  | NZ | Nouvelle-Zélande                         | ZW | Zimbabwe              |
| CI | Côte d'Ivoire             | KP | République populaire<br>démocratique de Corée | PL | Pologne                                  |    |                       |
| CM | Cameroun                  | KR | République de Corée                           | PT | Portugal                                 |    |                       |
| CN | Chine                     | KZ | Kazakstan                                     | RO | Roumanie                                 |    |                       |
| CU | Cuba                      | LC | Sainte-Lucie                                  | RU | Fédération de Russie                     |    |                       |
| CZ | République tchèque        | LI | Liechtenstein                                 | SD | Soudan                                   |    |                       |
| DE | Allemagne                 | LK | Sri Lanka                                     | SE | Suède                                    |    |                       |
| DK | Danemark                  | LR | Libéria                                       | SG | Singapour                                |    |                       |
| EE | Estonie                   |    |   |    |  |    |                       |

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DE LA NICOTINE OU UN LIGAND DES RECEPTEURS NICOTINIQUES ET UN INHIBITEUR DE LA MONAMINE OXYDASE ET LEUR APPLICATION DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE

5

La présente invention a pour objet une nouvelle composition pharmaceutique comprenant de la nicotine ou un ligand des récepteurs nicotinique destinée au sevrage tabagique.

10 La consommation de tabac est considérée comme un vrai problème de santé publique, dans la mesure où le tabac est à l'origine de plusieurs maladies graves telles que les maladies cardio-vasculaires, respiratoires et certains types de cancer. L'administration de la nicotine ou d'un analogue tel que la lobéline par voie transdermique ou au moyen de gomme à manger ou spray nasal par exemple, constitue un traitement de substitution à la consommation de tabac et par conséquent un outil de sevrage tabagique. Cependant, la prise de ce type de médication n'est pas  
15 dénuée d'effets indésirables, en particulier, une élévation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et des effets gastro-intestinaux. D'ailleurs, les composés disponibles sur le marché comme (Nikoban®, Bantron®, CigArrest® et Nic-Fit®) par exemple sont souvent administrés avec des antiacides pour éviter les effets gastro-intestinaux indésirables.  
20  
25

La nicotine, comme d'autres substances d'origines diverses (alcool, cocaïne...), provoque une dépendance. Ces molécules agissent via des mécanismes primaires distincts conduisant à l'activation d'un mécanisme commun responsable du plaisir induit par leur consommation. Parmi les neurotransmetteurs du système nerveux central impliqués dans les phénomènes de dépendances, la dopamine joue un rôle majeur lié à son implication dans les comportements hédoniques.  
30  
35

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) - la monoamine oxydase étant un flavoenzyme impliqué dans le catabolisme des amines biogènes dont la dopamine - ont été

décrits comme potentiellement bénéfiques dans le traitement du sevrage tabagique (I. Berlin et coll., *Clin. Pharmacol. Ther.* (1995), 58(4), 444-452).

Il est également connu par exemple, que les IMAO de type B 5 sont potentiellement utiles dans ce type de traitement (voir Fowler et coll., *Neuropharmacological actions of cigarette smoke : brain monoamine oxydase B (MAOB) inhibition. J.add.disease* (1998), 17, 23-34 et Fowler et coll. *Nature* (1996), 379, 733-736).

10 De même, dans la demande de brevet WO95/28934, l'utilisation des inhibiteurs de la monoamine oxydase A pour le contrôle de la consommation tabagique, et en particulier lors des états de manque, est décrite. En augmentant la quantité de dopamine au niveau des centres du 15 plaisir localisés dans le système limbique, ces composés pourraient en reproduire la sensation hédonique associée au tabagisme et favoriser le sevrage tabagique.

Le brevet US 5,803,081 évoque la possibilité de réaliser une gomme à mâcher (chewing gum) contenant du tabac coupé 20 traité au propolis, à titre de réservoir pour une libération prolongée de nicotine, et éventuellement d'un inhibiteur de monoamine oxydase B tel que trouvé dans la fumée du tabac. Les avantages cités pour cette gomme à mâcher réside dans le prétraitement du tabac par le 25 propolis, permettant d'éviter des pics de libération de la nicotine tout en prolongeant la saveur de la gomme à mâcher. Toutefois, non seulement, la présence d'inhibiteur de la monoamine oxydase B n'y est pas décrite comme indispensable pour atteindre les avantages précités, mais 30 encore aucun inhibiteur de la monoamine oxydase B n'est spécifiquement cité dans sa structure ni même dans son éventuel rôle dans cette gomme à mâcher. Par ailleurs, la gomme à mâcher elle-même n'est pas illustrée par un exemple de réalisation technique.

35

Le but de la présente invention est de fournir une composition pharmaceutique comprenant de la nicotine ou un ligand des récepteurs nicotiniques, utile dans le sevrage tabagique et dont les effets secondaires cardio-vasculaires

sont réduits.

La demanderesse a en effet pu mettre en évidence, de façon surprenante, que les effets secondaires subséquents à l'administration de nicotine ou un ligand des récepteurs nicotiniques peuvent être considérablement réduits grâce à la co-administration d'un inhibiteur de la monoamine oxydase.

10 L'invention a donc pour objet une composition pharmaceutique comprenant de la nicotine ou un ligand des récepteurs nicotiniques et un inhibiteur de la monoamine oxydase, utile pour le sevrage tabagique et dont les effets secondaires cardio-vasculaires sont réduits.

15

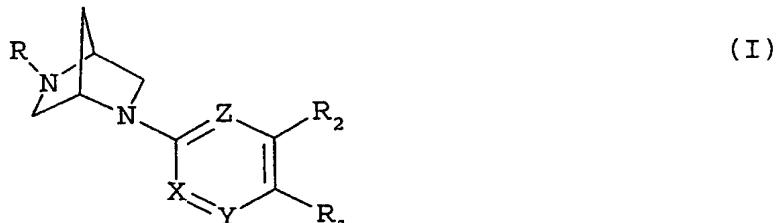
On entend par ligand des récepteurs nicotinique, dans le cadre de la présente invention, notamment les agonistes des récepteurs nicotiniques tels que la cytisine, la lobéline, l'ABT-418 (Abbott), l'épibatidine, le GTS-21, le AR-R17779 (AstraZeneca), le ABT-594 (Abbott), le ABT-089 (Abbott), mais aussi d'autres ligands des récepteurs nicotiniques tels que :

le AN-072 (Elan), l'eperisone (Eisai), le bromure de rapacuronium (Akzo Nobel), l'altinicline (Sibia), le conantokin-G (Cogentix), le GW-280430 (Glaxo Wellcome), le RJR-2403 (Targacept), la galantamine, le SIB 1553 A (Sibia), le A-85380 (Abbott), la métanicotine, le RJR-2531 (R.J. Reynolds Tobacco), le RJR-2557 (R.J. Reynolds Tobacco), le DBO-83 (universités de Florence et Milan), la 30 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-méthanopyrido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-one (Pfizer), la 11-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-méthanopyrido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-one (Pfizer), la 9-phényl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-méthanopyrido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-one (Pfizer), la 35 9-benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-méthanopyrido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-one (Pfizer), la 9-acétyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-méthanopyrido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-one (Pfizer), la 9-(2-pyridyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-méthanopyrido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-one (Pfizer),

9-(2,4-difluorophényl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-méthanopyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one (Pfizer); la  
9-(2-thiazolyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-méthanopyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one (Pfizer),  
5 l'endo-6-(3-pyridyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octane (Sumitomo Pharmaceuticals), l'endo-6-(5-pyrimidinyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octane (Sumitomo Pharmaceuticals), le  
6-(5-bromo-3-pyridyl)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ène (Sumitomo Pharmaceuticals), le 6-(5-éthynyl-3-pyridyl)-  
10 2-azabicyclo[2.2.2]octane (Sumitomo Pharmaceuticals), le ( $\pm$ )-8-méthyl-3-(3-pyridyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ène (Neurosearch), le ( $\pm$ )-8-(benzyl)-3-(3-pyridyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ène (Neurosearch), le ( $\pm$ )-3-(6-chloro-3-pyridinyl)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-  
15 2-ène (Neurosearch), le ( $\pm$ )-3-(8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-yl)aniline (Neurosearch), la spiro[1,3-benzodioxole-2,3'-quinuclidine] (Neurosearch), la 5-méthylspiro[1,3-benzodioxole-2,3'-quinuclidine]  
20 (Neurosearch), la 5-tert-butyldiphenylspiro[1,3-benzodioxole-2,3'-quinuclidine] (Neurosearch), la ( $\pm$ )-3-(5-méthoxy-3-pyridinyl)-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-ène (Neurosearch), la ( $\pm$ )-3-(5-méthoxy-3-pyridinyl)-9-méthyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-ène (Neurosearch), la ( $\pm$ )-3-(9-méthyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-én-3-yl)phénylamine  
25 (Neurosearch), le ( $\pm$ )-3-(3-pyridinyl)-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-ène (Neurosearch), la ( $\pm$ )-9-méthyl-3-(3-pyridinyl)-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-ène (Neurosearch), le spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-2'(3'H)-furo[2,3-b]pyridine]7'-oxide (AstraZeneca), la  
30 1-(6-chloro-5-méthoxypyridin-3-yl)perhydro-1,4-diazépine (Neurosearch), la 1-(5-méthoxypyridine-3-yl)perhydro-1,4-diazépine (Neurosearch), la 1-(5-méthoxypyridin-3-yl)perhydro-1,5-diazocine (Neurosearch), la 3-(perhydro-1,4-diazépin-1-yl)quinoline (Neurosearch), la  
35 1-(6-bromopyridin-3-yl)perhydro-1,4-diazépine (Neurosearch), la 1-(5-propoxypyridin-3-yl)perhydro-1,4-diazépine (Neurosearch), la 4-(3-pyridinyloxy)perhydroazépine (Neurosearch), la 2-méthyl-1,2,3,5,6,7,8,9-octahydro-5,9-méthanopyrrolo

[3,4-h] [3]benzazépine-1,3-dione (Pfizer), la  
 1,3-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,9-octahydro-5,9-méthanoimidazo  
 [4,5-h] [3]benzazépin-2-one (Pfizer), la  
 1,2,3,5,6,7,8,9-octahydro-5,9-méthanopyrrolo[3,4-h] [3]  
 5 benzazépine-1,3-dione (Pfizer), la 7,8-difluoro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-méthano-3-benzazépine (Pfizer), le  
 8-éthynyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-méthano-3-benzazépine-7-carbonitrile (Pfizer), la 7-chloro-8-(trifluorométhyl)-  
 2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-méthano-3-benzazépine (Pfizer),  
 10 le 8-(trifluorométhyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-méthano-3-benzazépine-7-carbonitrile (Pfizer),  
 ainsi que ceux décrits :  
 - dans la demande de brevet WO98/42713, c'est à dire les dérivés de 2,3-dihydrofuro[3,2-b]pyridine et plus  
 15 particulièrement les composés (R,R), (S,S), (R,S) et (S,R) de la 2-pyrrolidin-2-yl-2,3-dihydrofuro[3,2-b]pyridine et,  
 - dans la demande de brevet WO99/02517, c'est à dire les dérivés de 6,7-dihydro-5H-2-pyrindine et plus  
 particulièrement les composés (R,R), (S,S), (R,S) et (S,R)  
 20 de la 6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-2-pyridine  
 - les composés décrits dans la demande de brevet PCT/FR99/02974 utiles dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux  
 25 central ou du système gastrointestinal (par exemple les altérations cognitives, schizophrénie, dépression, douleur...), répondant à la formule générale (I)

30



35

dans laquelle

l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un autre représente un groupe de formule C-R<sub>3</sub>, et le troisième représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R<sub>4</sub>,

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxy,

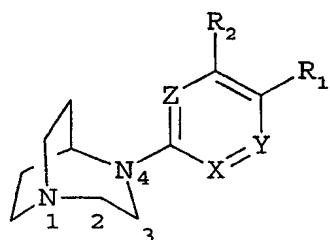
5 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxy, ou phényle éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogènes, par un ou deux groupes trifluorométhyle, par un groupe cyano, par un groupe nitro, par un groupe hydroxy, par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, par un ou deux groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxy, par un groupe méthylènedioxy, par un groupe acétyle, par un groupe trifluorométhoxy ou par un groupe méthylthio,

10 15 R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle,  
étant toutefois exclus les composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un groupe de formule CH, Y et Z représentent chacun un atome d'azote, et R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> ne

20 25 représente pas un groupe phényle éventuellement substitué, - les composés décrits dans la demande de brevet PCT/FR99/02975, également utiles dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central ou du système gastrointestinal, répondant à la formule générale (I)

30

dans laquelle



(I)

35

l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un autre représente un groupe de formule C-R<sub>3</sub>, et le troisième représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxy,

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, ou phényle éventuellement substitué par un atome 5 d'halogène, par un ou deux groupes trifluorométhyle, par un groupe cyano, par un groupe nitro, par un groupe hydroxy, par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, par un groupe acétyle, par un groupe méthylènedioxy, par un groupe trifluorométhoxy, par un groupe méthylthio ou par un 10 groupe phényle.

Parmi les ligands des récepteurs nicotiniques, on préfère les agonistes.

15 Grâce à la composition selon la présente invention, l'augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est minimisée. La composition assure une plus grande sécurité et une meilleure tolérance et donc une meilleure compliance du traitement pour le patient.

20 Par ailleurs, l'association d'un inhibiteur de la monoamine oxydase A réversible ou A,B mixte réversible ou bien B réversible ou irréversible, avec la nicotine ou un ligand des récepteurs nicotiniques peut avoir un effet 25 amplificateur des effets bénéfiques de la nicotine par exemple la sensation de plaisir, l'amélioration de l'humeur, l'amélioration des performances psychomotrices et cognitives tout en réduisant les effets secondaires, notamment cardio-vasculaires.

30 Dans le cadre de la présente invention, on préfère les compositions comprenant la nicotine ou un ligand des récepteurs nicotiniques et un inhibiteur réversible de la monoamine oxydase.

35 Dans le cadre de la présente invention, l'inhibiteur de la monoamine oxydase peut être un inhibiteur de la monoamine oxydase A réversible, un inhibiteur de la monoamine oxydase B réversible ou irréversible ou un inhibiteur de la

monoamine oxydase A,B mixte réversible.

Plus particulièrement à titre d'IMAO A réversible on peut citer : la bénfloxatone, le moclobémide, la brofaromine, la phénoxathine, l'esuprone, le befol, le RS 8359 (Sankyo), le

5 T794 (Tanabé), le KP 9 (Krenitsky, USA), le E 2011 (Eisai), la toloxatone, le pirlindole, l'amiflamine, la sercloremine, la bazinaprine,

A titre d'IMAO B réversible on peut citer : le lazabemide, le milacémide, la caroxazone, l'IFO,

10 A titre d'IMAO B irréversible on peut citer : le L-deprényl, la mofégiline, la rasagéline, la pargyline.

A titre d'IMAO on peut encore citer les composés décrits :

- dans la demande de brevet WO96/38444, c'est à dire des
- 15 dérivés d'oxazolidin-2-one et par exemple la (*S*)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one,
- dans la demande de brevet EP 0 699 680, c'est à dire des dérivés de 3,3a,4,5-tétrahydro-1*H*-oxazolo[3,4-a]quinoléin-1-one et par exemple la [3(*S*),3a(*S*)]-3-méthoxyméthyl-7-(4,4,4-trifluoro-3(*R*)-hydroxybutoxy)-3,3a,4,5-tétrahydro-1*H*-oxazolo[3,4-a]quinoléin-1-one et la [3(*S*),3a(*S*)]-3-méthoxyméthyl-7-[4,4,4-trifluorobutoxy]-3,3a,4,5-tétrahydro-1*H*-oxazolo[3,4-a]quinoléine-1-one,
- 25 - dans la demande de brevet WO97/13768, c'est à dire des dérivés d'oxazolidin-2-one et par exemple la (*R*)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one et la (*R*)-5-méthoxyméthyl-3-(6-cyclopropylméthoxybenzofuran-3-yl)oxazolidin-2-one,
- 30 - dans la demande de brevet WO97/17347, c'est à dire des composés dérivés d'oxazolidin-2-one et par exemple la (-)-3-[2-(3,3,3-trifluoropropyl)-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yl]-5(*R*)-méthoxyméthyloxazolidin-2-one et la 3-[2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]-
- 35 5(*R*)-méthoxyméthyloxazolidin-2-one,
- dans la demande de brevet WO97/17346, c'est à dire des composés dérivés de 3-(benzofuran-5-yl)oxazolidin-2-one et par exemple la 3-[2-(3,3,3-trifluoropropyl)benzofuran-5-yl]-5(*S*)-méthoxyméthyloxazolidin-2-one, la

3- (2-propylbenzofuran-5-yl) -5 (*R*) -méthoxyméthyloxazolidin-2-one et la 3- (2-phénylbenzofuran-5-yl) -5 (*S*) -méthoxyméthyloxazolidin-2-one,  
- dans la demande de brevet EP 0 655 445, c'est à dire des  
5 dérivés de 1,3,4-oxadiazol-2(3*H*) -one et par exemple la  
5- [4- (4,4,4-trifluorobutoxy) phényl] -3- (2-méthoxyéthyl) -1,3,4-oxadiazol-2(3*H*) -one.

La béfloxatone et la moclobémide sont tout particulièrement  
10 préférés à titre d'inhibiteur de la monoamine oxydase A réversible ainsi que la (-) 3- [2- (3,3,3-trifluoropropyl) -3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yl] -5 (*R*) -méthoxyméthyloxazolidin-2-one.

La (*S*) -5-méthoxyméthyl-3- [6- (4,4,4-trifluorobutoxy) -1,2-  
15 benzisoxazol-3-yl] oxazolidin-2-one est tout particulièrement préféré à titre d'inhibiteur de la monoamine oxydase B réversible.

La [3 (*S*), 3a (*S*)] -3-méthoxyméthyl-7- [4,4,4-trifluorobutoxy] -3,3a,4,5-tétrahydro-1*H*-oxazolo[3,4-a]quinoléine-1-one est  
20 tout particulièrement préféré à titre d'inhibiteur de la monamine oxydase A,B mixte réversible, ainsi que la (*R*) -5- (méthoxyméthyl) -3- [6- (4,4,4-trifluorobutoxy) benzofuran-3-yl] oxazolidin-2-one et la (*R*) -5-méthoxyméthyl-3- (6-cyclopropylméthoxybenzofuran-3-yl) oxazolidin-2-one.

25 Parmi les différentes classes d'IMAO citées, on préférera, pour les compositions selon la présente invention, les IMAO A et A,B mixtes réversibles.

30 Un autre objet de la présente invention consiste en une composition pharmaceutique comprenant de la nicotine ou ligand des récepteurs nicotiniques et un inhibiteur de la monoamine oxydase comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps  
35 destiné au sevrage tabagique.

On entend par "utilisation simultanée" l'administration des composés de la composition selon l'invention compris dans une seule et même forme pharmaceutique.

On entend par "utilisation séparée" l'administration, en même temps, des deux composés de la composition selon l'invention chacun compris dans une forme pharmaceutique distincte.

5 On entend par "utilisation étalée dans le temps" l'administration successive, du premier composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique, puis, du deuxième composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique  
10 distincte.

Dans le cas de cette "utilisation étalée dans le temps", le laps de temps écoulé entre l'administration du premier composé de la composition selon l'invention et  
15 l'administration du deuxième composé de la même composition selon l'invention n'excède généralement pas 24 heures.

Les formes pharmaceutiques, comprenant soit un seul des composés constitutifs de la composition selon l'invention  
20 soit l'association des deux composés, qui peuvent être mises en oeuvre dans les différents types d'utilisations décrites ci-dessus, peuvent par exemple être appropriées à l'administration orale, nasale, parentérale ou transdermique.

25 Aussi, dans le cas d'une "utilisation séparée" et d'une "utilisation étalée dans le temps", les deux formes pharmaceutiques distinctes peuvent être destinées à la même voie d'administration ou à une voie d'administration  
30 différente (orale et transdermique ou orale et nasale ou parentérale et transdermique etc).

Toutes ces formes pharmaceutiques font également partie de l'invention.

35 Parmi les formes pharmaceutiques adaptées à l'administration orale, on peut citer les comprimés, gélules, pilules et les gommes à mâcher à libération immédiate ou prolongée.

Pour l'administration parentérale, les formes galéniques telles que suspensions ou solutions injectables conviennent.

La composition selon l'invention peut alors être 5 administrée en une dose journalière unique ou en doses journalières fractionnées. Dans ce dernier cas la composition peut être administrée en 2 à 3 prises par jour.

Les timbres transdermiques ou patchs sont par exemple 10 adaptés pour l'administration transdermique. Pour l'administration locale, des gels ou émulsions sont également adaptés.

On préfère particulièrement le patch ou timbre transdermique qui permet une administration lente et 15 régulière pour l'un au moins des deux composés de l'association. L'autonomie du patient vis-à-vis de son traitement est ainsi favorisée.

Le patch permet d'obtenir une libération de la composition qui peut durer entre 8 et 72 heures.

20 Les compositions pharmaceutiques appropriées à être mises en oeuvre dans un patch ou timbre transdermique peuvent se présenter sous forme de gel, de pommade, de solution, de crème ou d'émulsion. Elles peuvent être préparées selon les 25 procédés conventionnels pour l'homme du métier.

Les compositions peuvent encore être formulées sous forme de spray nasal, spray pulmonaire ou suppositoire.

30 De manière préférée l'un au moins des deux composants de l'association est administrée par voie transdermique, par exemple par patch ou timbre transdermique. On pourra par exemple administrer l'IMAO par voie orale et la nicotine ou le ligand des récepteurs nicotiniques par patch ou bien 35 l'inverse ou bien l'IMAO et la nicotine ou le ligand des récepteurs nicotiniques tous les deux par patch ou timbre transdermique.

Habituellement les compositions pharmaceutiques selon la

présente invention sont dosées pour permettre une administration journalière de 2 à 20 mg de nicotine ou de ligand des récepteurs nicotiniques et de 1 à 20 mg d'inhibiteur de la monoamine oxydase.

5

Enfin, la présente invention a aussi pour objet l'utilisation de nicotine ou un ligand des récepteurs nicotiniques et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase pour la fabrication d'un médicament destiné au sevrage tabagique.

L'effet de l'association d'un inhibiteur de la monoamine oxydase à la nicotine sur la pression artérielle moyenne et sur la fréquence cardiaque a fait l'objet d'une étude qui a mis en évidence l'intérêt de cette association dans le sevrage tabagique.

#### MATERIEL ET METHODES

20

L'étude a été réalisée sur des rats mâles de souche Sprague-Dawley pesant de 277 à 345 g le jour du traitement.

On met en suspension dans un véhicule (Tween 80 0,5% w/v, 25 méthylcellulose 0,5% w/v dans l'eau pour préparation injectable) de la bénfloxacine ou du moclobémide.

On met en solution dans l'eau de la nicotine pour une préparation injectable.

30 Schéma expérimental

Les animaux ont subi, sous anesthésie générale par injection intrapéritonéale de kétamine (116 mg/kg i.p.), un cathétérisme de la carotide et de la veine jugulaire avec extériorisation des cathéters en région dorso-scapulaire. 35 Le jour suivant l'implantation, les animaux ont été connectés à des appareils de mesure permettant l'enregistrement en continu de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

Après une période de stabilisation de 30 minutes environ, les animaux ont reçu le traitement par voie orale, puis 45 minutes plus tard, trois doses croissantes de nicotine, administrées par voie intraveineuse à 5 minutes

5 d'intervalle.

Les animaux ont ensuite été euthanasiés par injection intra-cardiaque de Doléthal.

#### Traitements

10

Deux groupes d'animaux ont été constitués ( $n=7/\text{groupe}$ ). L'un a été traité avec la bénfloxatone à la dose de 1 mg/kg p.o., sous un volume de 5 ml/kg. L'autre groupe a reçu dans les mêmes conditions un volume équivalent de véhicule.

15

D'autre part, deux autres groupes d'animaux ont été constitués ( $n=6/\text{groupe}$ ). L'un a été traité avec le moclobémide à la dose de 10 mg/kg p.o., soit un volume de 5 ml/kg. L'autre a reçu dans ces mêmes conditions un volume équivalent de véhicule.

20

Chaque animal a reçu la nicotine aux doses de 30, 50 et 100 µg/kg, successivement, sous forme de bolus intraveineux sur 30 secondes environ.

#### Paramètres mesurés

25

La pression artérielle moyenne et la fréquence cardiaque ont été mesurées avant traitement, avant chaque administration de nicotine, ainsi qu'à l'acmé de l'effet de ces administrations.

30

#### Expression des résultats

L'homogénéité des valeurs de base (pour la pression artérielle moyenne et la fréquence cardiaque) entre les

35 groupes avant chaque administration (traitement ou nicotine) a été vérifiée par une analyse de variance à 2 facteurs (groupe x temps) avec mesures répétées sur le temps.

Les valeurs obtenues avant traitement, avant la première injection de nicotine et à l'acmé de l'effet de chaque dose de nicotine ont été relevées et présentées sous forme de moyennes  $\pm$  ESM.

5 Les groupes traités avec la bénfloxatone et le moclobémide ont été comparés aux groupes témoins respectifs par une analyse de variance à 2 facteurs (groupe x dose de nicotine) avec mesures répétées sur la dose de nicotine, suivie d'un test de Dunnett à niveau fixé de dose de  
10 nicotine.

#### RESULTATS ET CONCLUSIONS

Dans ces conditions expérimentales, la nicotine provoque  
15 chez les animaux témoins une élévation de la pression artérielle moyenne et une légère augmentation de la fréquence cardiaque.

La bénfloxatone à 1 mg/kg p.o. et le moclobémide à 10 mg/kg p.o. réduisent les augmentations de pression artérielle et  
20 de fréquence cardiaque induites, entre 45 min et 60 min après le traitement, par des administrations intraveineuses de nicotine. (TAB.1 à 4).

TAB.1 : Pression artérielle moyenne (mm Hg), rat vigile

| Traitement           | avant<br>traitement | avant<br>nicotine | nicotine<br>30 µg/kg | nicotine<br>50 µg/kg | nicotine<br>100 µg/kg |
|----------------------|---------------------|-------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| véhicule<br>(n=7)    | 101,1±2,1           | 100,4±2,9         | 122,3±5,3            | 123,1±5,6            | 132,9±6,2             |
| Béfloxatone<br>(n=7) | 105,2±4,0           | 97,8±3,7          | 108,2±2,6*           | 110,5±2,3*           | 120,2±2,5*            |

TAB.2 : Fréquence cardiaque (battements/min), rat vigile

| Traitement           | avant<br>traitement | avant<br>nicotine | nicotine<br>30 µg/kg | nicotine<br>50 µg/kg | nicotine<br>100 µg/kg |
|----------------------|---------------------|-------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| véhicule<br>(n=7)    | 414±13              | 386±11            | 426±14               | 436±18               | 457±18                |
| béfloxatone<br>(n=7) | 397±13              | 368±18            | 399±12               | 390±9*               | 399±8**               |

TAB.3 : Pression artérielle moyenne (mm Hg), rat vigile

| Traitement           | avant<br>traitement | avant<br>nicotine | nicotine<br>30 µg/kg | nicotine<br>50 µg/kg | nicotine<br>100 µg/kg |
|----------------------|---------------------|-------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| véhicule<br>(n=6)    | 113,7±3,3           | 114,2±4,0         | 138,7±5,7            | 133,3±5,4            | 150,3±5,8             |
| Moclobémide<br>(n=6) | 105,7±2,3           | 99,8±2,6          | 111,8±2,6            | 113,7±3,3*           | 123,9±3,9***          |

TAB.4 : Fréquence cardiaque (battements/min), rat vigile

| Traitement           | avant traitement | avant nicotine<br>30 µg/kg | nicotine<br>50 µg/kg | nicotine<br>100 µg/kg |
|----------------------|------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------|
| véhicule<br>(n=6)    | 430±36           | 410±21                     | 470±20               | 467±15                |
| Moclobémide<br>(n=6) | 430±11           | 383±17                     | 412±25               | 410±27                |
|                      | NS               | NS                         | NS                   | NS                    |
|                      |                  |                            |                      |                       |

moyenne ± ESM

NS : non significativement différent du groupe véhicule ( $P>0,05$ , test de Dunnett après analyse de variance à deux facteurs avec mesures répétées)\* : significativement différent du groupe véhicule ( $P\leq 0,05$ , test de Dunnett après analyse de variance à 2 facteurs avec mesures répétées)\*\* : significativement différent du groupe véhicule ( $P\leq 0,01$ , test de Dunnett après analyse de variance à 2 facteurs avec mesures répétées)\*\*\* : significativement différent du groupe véhicule ( $P\leq 0,001$ , test de Dunnett après analyse de variance à 2 facteurs avec mesures répétées)

## EXEMPLES DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES

Exemple 1 : comprimé contenant de la bénfloxacine et patch transdermique contenant de la nicotine

5

On fabrique des comprimés contenant 10 mg de bénfloxacine selon la composition suivante

|                            |        |
|----------------------------|--------|
| bénfloxacine               | 5,0 %  |
| 10 lactose 150 mesh        | 66,0 % |
| cellulose microcristalline | 20,0 % |
| povidone                   | 4,0 %  |
| crospovidone               | 4,0 %  |
| stéarate de magnésium      | 1,0 %  |

15

Les cinq premiers composants sont mélangés, granulés avec de l'eau, séchés et calibrés. Les granulés sont ensuite mélangés au stéarate de magnésium et compressés pour former des comprimés de 200 mg en masse, à l'aide d'une presse rotative.

20

On prépare un patch transdermique d'une surface de 20 cm<sup>2</sup> capable de libérer 14 mg en 24 heures selon la composition suivante :

25

Couche matricielle :

- S(-)nicotine 35 mg
- polymère acrylique Duro-Tak 387-2353
- promoteur d'absorption triglycéride Miglyol 812
- 30 - copolymère méthacrylique Eudragit E100

Couche support :

- film polyester (Paratex III/40)

Couche adhésive :

- polymère acrylique auto-adhésif Duro-Tak 387-2353
- 35 - promoteur d'absorption triglycéride Miglyol 812

Exemple 2 : Comprimé bicouche contenant de la bénfloxacine et de la nicotine

Les granulés sont préparés par granulation humide selon les compositions suivantes :

GRANULE 1

|    |                            |      |
|----|----------------------------|------|
| 5  | béfloxatone                | 5 %  |
|    | lactose 150 mesh           | 66 % |
|    | cellulose microcristalline | 20 % |
|    | povidone                   | 4 %  |
|    | crospovidone               | 4 %  |
| 10 | stéarate de magnésium      | 1 %  |

GRANULE 2

|    |                              |                 |
|----|------------------------------|-----------------|
|    | nicotine polacrylix          | qsp 5% nicotine |
|    | lactose 150 mesh             | qsp 100 %       |
| 15 | cellulose microcristalline   | 20 %            |
|    | povidone                     | 4 %             |
|    | hydroxypropylméthylcellulose | 25 %            |
|    | stéarate de magnesium        | 1 %             |

20

Les cinq premiers composants de chaque granulé sont mélangés, granulés avec de l'eau, puis les granulés obtenus sont séchés et calibrés. Le stéarate de magnésium est ensuite ajouté et mélangé. Des comprimés bicouches sont préparés par compression en utilisant une presse Manesty BL. Chaque couche contient 100 mg de granulé si bien que chaque comprimé contient 5 mg de béfloxatone et 5 mg de nicotine.

30 Exemple 3 : Capsule contenant de la béfloxatone et spray nasal contenant de la nicotine

Les comprimés contenant 10 mg de béfloxatone sont préparés selon la composition suivante :

35

|    |                       |         |
|----|-----------------------|---------|
|    | béfloxatone           | 6,25 %  |
|    | lactose 150 mesh      | 84,15 % |
|    | povidone              | 4,00 %  |
|    | crospovidone          | 5,00 %  |
| 40 | stéarate de magnésium | 0,50 %  |
|    | silice colloïdale     | 0,10 %  |

Les cinq premiers composants de chaque granulé sont mélangés, granulés avec de l'eau, séchés et calibrés. Les granulés sont ensuite mélangés avec le stéarate de magnésium et la silice colloïdale puis on remplit des capsules en gélatine de taille 2 de 160 mg des granulés ainsi préparés.

On prépare une solution pour administration nasale contenant 50 mg de nicotine, 900 mg de chlorure de sodium, 10 mg de chlorure de benzalkonium, 100 mg de EDTA sodium et 100 mg d'eau stérilisée. Cette solution est filtrée et distribuée dans des ampoules.

## Revendications

1. Composition pharmaceutique comprenant de la nicotine ou un ligand des récepteurs nicotiniques et un inhibiteur de la monoamine oxydase comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps destiné au sevrage tabagique.
- 10 2. Composition pharmaceutique comprenant de la nicotine ou un ligand des récepteurs nicotiniques et un inhibiteur de la monoamine oxydase A ou A,B mixte réversible comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps destinée au sevrage tabagique.
- 15 3. Composition pharmaceutique selon l'un quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la monoamine oxydase est choisi dans le groupe constitué par :
  - 20 - parmi les IMAO de type A : la bénfloxatone, le moclobémide, la brofaromine, la phénoxathine, l'esuprone, le befol, le RS 8359 (Sankyo), le T794 (Tanabé), le KP 9 (Krenitsky, USA), le E 2011 (Eisei), la toloxatone, le pirlindole, l'amiflamine, la sercloremine, la bazinaprine,
  - 25 la (-)-[2-(3,3,3-trifluoropropyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl]-5(R)-méthoxyméthyloxazolidin-2-one, la 3-(2-propylbenzofuran-5-yl)-5(R)-méthoxyméthyloxazolidin-2-one et la 3-[2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]-5(R)-méthoxyméthyloxazolidin-2-one,
  - 30 - parmi les IMAO de type B : le lazabemide, le milacémide, la caroxazone, l'IFO, le L-deprényl, la mofégiline, la rasagéline, la pargyline, la (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one et la 5-[4-(4,4,4-trifluorobutoxy)phényl]-3-(2-méthoxyéthyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one,
  - 35 - parmi les IMAO de type A,B mixte : la [3(S),3a(S)]-3-méthoxyméthyl-7-(4,4,4-trifluoro-3(R)-hydroxybutoxy)-3,3a,4,5-tétrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]quinoléin-1-one, la

[3(S),3a(S)]3-méthoxyméthyl-7-[4,4,4-trifluorobutoxy]-3,3a,4,5-tétrahydro-1*H*-oxazolo[3,4-a]quinoléine-1-one, la (R)-5-(méthoxyméthyl)-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)benzofuran-3-yl]oxazolidin-2-one, le (R)-5-méthoxyméthyl-3-(6-cyclopropylméthoxybenzofuran-3-yl)oxazolidin-2-one, la 3-[2-(3,3,3-trifluoropropyl)benzofuran-5-yl]-5(S)-méthoxyméthyloxazolidin-2-one et la 3-(2-phénylbenzofuran-5-yl)-5(S)-méthoxyméthyloxazolidin-2-one.

10

4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle est destinée à l'administration par voie orale, nasale, parentérale, transdermique ou mixte.

15

5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'un au moins ou bien de l'inhibiteur de la monoamine oxydase ou bien de la nicotine ou un récepteur des ligands nicotiniques est destinée à 20 l'administration transdermique.

25

6. Composition pharamceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'administration transdermique est réalisée par patch ou timbre transdermique.

25

7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le lignand des récepteurs nicotiniques est choisi parmi les agonistes des récepteurs nicotiniques suivants : la cytisine, la lobéline, l'ABT-418, l'épibatidine, le GTS-21, le AR-R17779, le ABT-594, le ABT-089, mais aussi les agonistes ou antagonistes nicotiniques suivants : le AN-072, l'eperisone, le bromure de rapacuronium, l'altinicline, le conantokin-G, le GW-280430, le RJR-2403, la galantamine, le SIB 1553 A, le A-85380, la métanicotine, le RJR-2531, le RJR-2557, le DBO-83, la 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8*H*-1,5-méthanopyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one, la 11-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8*H*-1,5-méthanopyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one, la

9-phényl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-méthanopyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one, la  
9-benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-méthanopyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one, la 9-acétyl-1,2,3,4,5,6-

5 hexahydro-8H-1,5-méthanopyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one, la 9-(2-pyridyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-méthanopyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one,  
9-(2,4-difluorophényl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-méthanopyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one, la

10 9-(2-thiazolyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-méthanopyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one,  
1' endo-6-(3-pyridyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octane,  
1' endo-6-(5-pyrimidinyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octane, le 6-(5-bromo-3-pyridyl)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ène, le

15 6-(5-éthynyl-3-pyridyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octane, le ( $\pm$ )-8-méthyl-3-(3-pyridyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene, le  
( $\pm$ )-8-(benzyl)-3-(3-pyridyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ène,  
le ( $\pm$ )-3-(6-chloro-3-pyridinyl)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene, le ( $\pm$ )-3-(8-méthyl-8-

20 azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-yl)aniline, la spiro[1,3-benzodioxole-2,3'-quinuclidine], la 5-méthylspiro[1,3-benzodioxole-2,3'-quinuclidine], la 5-tert-butylspiro[1,3-benzodioxole-2,3'-quinuclidine], la  
( $\pm$ )-3-(5-méthoxy-3-pyridinyl)-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-ène,

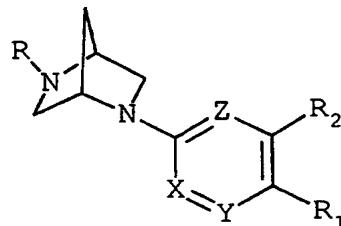
25 la ( $\pm$ )-3-(5-méthoxy-3-pyridinyl)-9-méthyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-ène, la ( $\pm$ )-3-(9-méthyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-én-3-yl)phénylamine, le  
( $\pm$ )-3-(3-pyridinyl)-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-ène, la  
( $\pm$ )-9-méthyl-3-(3-pyridinyl)-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-ène,

30 le spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-2'(3'H)-furo[2,3-b]pyridine]7'-oxide, la 1-(6-chloro-5-méthoxypyridin-3-yl)perhydro-1,4-diazépine, la  
1-(5-méthoxypyridine-3-yl)perhydro-1,4-diazépine, la 1-(5-méthoxypyridin-3-yl)perhydro-1,5-diazocene, la

35 3-(perhydro-1,4-diazépin-1-yl)quinoline, la 1-(6-bromopyridin-3-yl)perhydro-1,4-diazépine, la  
1-(5-propoxypyridin-3-yl)perhydro-1,4-diazépine, la 4-(3-pyridinyloxy)perhydroazépine, la  
2-méthyl-1,2,3,5,6,7,8,9-octahydro-5,9-méthanopyrrolo

[3,4-h] [3]benzazépine-1,3-dione, la  
 1,3-diméthyl-1,2,3,5,6,7,8,9-octahydro-5,9-méthanoimidazo  
 [4,5-h] [3]benzazépin-2-one, la  
 1,2,3,5,6,7,8,9-octahydro-5,9-méthanopyrrolo[3,4-h] [3]  
 5 benzazépine-1,3-dione, la 7,8-difluoro-2,3,4,5-  
 tétrahydro-1H-1,5-méthano-3-benzazépine, le  
 8-éthynyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-méthano-3-benzazépine-7  
 -carbonitrile, la 7-chloro-8-(trifluorométhyl)-  
 2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-méthano-3-benzazépine, le  
 10 8-(trifluorométhyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,5-  
 méthano-3-benzazépine-7-carbonitrile, les composés  
 (*R,R*), (*S,S*), (*R,S*) et (*S,R*) de la 2-pyrrolidin-2-yl-2,3-  
 dihydrofuro[3,2-*b*]pyridine et  
 de la 6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5*H*-2-pyrindine ainsi  
 15 que  
 - les composés répondant à la formule générale (I)

20

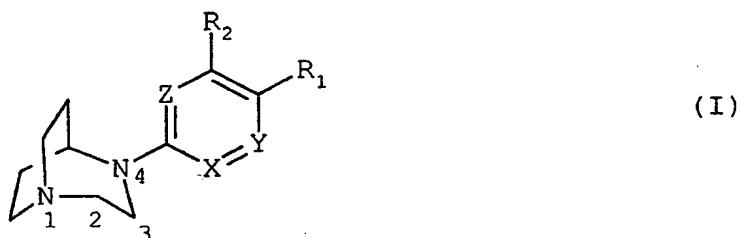


(I)

dans laquelle  
 l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un  
 25 autre représente un groupe de formule C-R<sub>3</sub>, et le troisième  
 représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R<sub>4</sub>,  
 R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de  
 l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un  
 groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle  
 30 ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxy,  
 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de  
 l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe  
 trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 alcoxy, ou phényle éventuellement substitué par un ou deux  
 35 atomes d'halogènes, par un ou deux groupes trifluoro-  
 méthyle, par un groupe cyano, par un groupe nitro, par un  
 groupe hydroxy, par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, par un ou deux  
 groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxy, par un groupe méthylènedioxy, par un  
 groupe acétyle, par un groupe trifluorométhoxy ou par un

groupe méthylthio,  
 R représente un atome d'hydrogène ou un groupe  
 $(C_1-C_6)$ alkyle,  
 étant toutefois exclus les composés de formule générale (I)  
 5 dans laquelle X représente un groupe de formule CH, Y et Z  
 représentent chacun un atome d'azote, et  $R_1$  ou  $R_2$  ne  
 représente pas un groupe phényle éventuellement substitué,  
 - et les composés répondant à la formule générale (I)

10



dans laquelle

15 l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un autre représente un groupe de formule  $C-R_3$  et le troisième représente un atome d'azote ou un groupe de formule  $C-R_4$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un  
 20 groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy,  $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_1-C_6)$ alcoxy,  
 $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy,  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_1-C_6)$ al-  
 25 coxy, ou phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, par un ou deux groupes trifluorométhyle, par un groupe cyano, par un groupe nitro, par un groupe hydroxy, par un groupe  $(C_1-C_6)$ alkyle, par un groupe  $(C_1-C_6)$ alcoxy, par un groupe acétyle, par un groupe méthylènedioxy, par un  
 30 groupe trifluorométhoxy, par un groupe méthylthio ou par un groupe phényle.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la monoamine oxydase est la bénfloxatone.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la monoamine oxydase est le moclobémide.

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la monoamine oxydase est la (S)-5-méthoxyméthyl-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl]oxazolidin-2-one.

5

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la monoamine oxydase est la [3(S),3a(S)]-3-méthoxyméthyl-7-[4,4,4-trifluorobutoxy]-3,3a,4,5-tétrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]

10 quinoléine-1-one.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la monoamine oxydase est la [3(S),3a(S)]-3-méthoxyméthyl-7-(4,4,4-trifluoro-3(R)-hydroxybutoxy)-3,3a,4,5-tétrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]quinoléin-1-one.

13. Composition pharmaceutique comprenant de la nicotine ou un ligand des récepteurs nicotiniques et un inhibiteur de 20 la monoamine oxydase.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la monoamine oxydase est de type A ou A,B mixte réversible.

25

15. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, pour une utilisation simultanée dans le temps, caractérisée en ce qu'elle se présente selon l'une des formes pharmaceutiques suivantes : comprimé, 30 pilules, gélule, gomme à mâcher à libération immédiate ou prolongée, timbre transdermique ou patch, spray nasal ou pulmonaire, solution ou suspension injectable ou bien suppositoire.

35 16. Utilisation d'une association de nicotine ou un ligand des récepteurs nicotiniques et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase pour la fabrication d'un médicament destiné au sevrage tabagique.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 00/00193

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**IPC 7 A61K45/06 A61K31/535 A61K31/465 A61K31/42**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
**IPC 7 A61K**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| X        | US 5 803 081 A (WILLIAMS JONNIE R ET AL)<br>8 September 1998 (1998-09-08)<br>cited in the application<br>column 2, line 40 -column 3, line 24<br>column 4, line 13 - line 29<br>----   | 1,2,4,<br>13-16       |
| A        | CINCIRIPINI P.M. ET AL: "Smoking cessation: Recent developments in behavioral and pharmacologic interventions."<br>ONCOLOGY, (1998) 12/2 (249-260+265-270).,<br>XP002121187<br>page 252, column 1, paragraph 4 -page 254,<br>column 1, paragraph 2<br>page 255, column 3, paragraph 3 -column 4,<br>paragraph 1<br>----<br>-/- | 1-16                  |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 May 2000

Date of mailing of the international search report

23/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte:  onal Application No  
PCT/FR 00/00193

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A          | WO 95 28934 A (HOFFMANN LA ROCHE ;ASSIST<br>PUBL HOPITAUX DE PARIS (FR); AMREIN ROMA)<br>2 November 1995 (1995-11-02)<br>cited in the application<br>abstract; claims<br>----- | 1-16                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/FR 00/00193**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: - because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
See supplemental sheet INFORMATION FOLLOW-UP PCT/ISA/210
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/FR 00/00193

Claims 1-16 of the present application concern a pharmaceutical composition defined (*inter alia*) by means of the following parameters: "ligand of nicotine receptors" and "monoamine oxydase inhibitor".

In the present context, the use of said parameters is considered as leading to a lack of clarity as defined by PCT Article 6. It is impossible to compare the parameters which the applicant has chosen to use with what is disclosed in prior art. The resulting lack of clarity is such that it is not possible to carry out any exhaustive and significant search. Consequently, the search was carried out on the basis of the general inventive concept of the application and limited to those compositions mentioned in the examples.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1 (e)). The applicant is advised that the guideline adopted by the EPO acting in its capacity as International Preliminary Examining Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter unless a search has been carried out thereon. This position will remain unchanged, notwithstanding that the claims have or have not been modified, either after receiving the search report, or during any procedure under Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte. .ional Application No

PCT/FR 00/00193

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) |  | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|--|------------------|
| US 5803081                             | A 08-09-1998     | US 5845647 A            |  | 08-12-1998       |
|  |                  | AU 4048297 A            |  | 25-02-1998       |
|  |                  | BR 9711622 A            |  | 18-01-2000       |
|  |                  | CA 2262866 A            |  | 12-02-1998       |
|  |                  | CN 1231583 A            |  | 13-10-1999       |
|  |                  | EP 0967898 A            |  | 05-01-2000       |
|  |                  | WO 9805226 A            |  | 12-02-1998       |
| WO 9528934                             | A 02-11-1995     | AU 2446895 A            |  | 16-11-1995       |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No

PCT/FR 00/00193

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
 CIB 7 A61K45/06 A61K31/535 A61K31/465 A61K31/42

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
 CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| X         | US 5 803 081 A (WILLIAMS JONNIE R ET AL)<br>8 septembre 1998 (1998-09-08)<br>cité dans la demande<br>colonne 2, ligne 40 -colonne 3, ligne 24<br>colonne 4, ligne 13 - ligne 29<br>----   | 1,2,4,<br>13-16               |
| A         | CINCIRIPINI P.M. ET AL: "Smoking<br>cessation: Recent developments in<br>behavioral and pharmacologic<br>interventions."<br>ONCOLOGY, (1998) 12/2 (249-260+265-270).,<br>XP002121187<br>page 252, colonne 1, alinéa 4 -page 254,<br>colonne 1, alinéa 2<br>page 255, colonne 3, alinéa 3 -colonne 4,<br>alinéa 1<br>----<br>-/- | 1-16                          |

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15 mai 2000

23/05/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 1-16 présentes ont trait à une composition pharmaceutique définie (entre autres) au moyen des paramètres suivants: "ligand des récepteurs nicotiniques" et "inhibiteur de la monoamine oxydase".

L'utilisation de ces paramètres est considérée , dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT. Il est impossible de comparer les paramètres que le déposant a choisi d'utiliser avec ce qui est révélé dans l'état de la technique. Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative complète est impossible. Par conséquent, la recherche a été effectué selon l'idée inventive générale de la demande et a été limitée aux compositions mentionnés dans les exemples de la description.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Doc. de Internationale No

PCT/FR 00/00193

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) |    |           | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|----|-----------|------------------------|
| US 5803081                                      | A                      | 08-09-1998                              | US | 5845647 A | 08-12-1998             |
|   |                        |   | AU | 4048297 A | 25-02-1998             |
|   |                        |   | BR | 9711622 A | 18-01-2000             |
|   |                        |   | CA | 2262866 A | 12-02-1998             |
|   |                        |   | CN | 1231583 A | 13-10-1999             |
|   |                        |   | EP | 0967898 A | 05-01-2000             |
|   |                        |   | WO | 9805226 A | 12-02-1998             |
| WO 9528934                                      | A                      | 02-11-1995                              | AU | 2446895 A | 16-11-1995             |

**BEST AVAILABLE COPY**